

ANNÉE 1939

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
GUERLIN (Marie)

Née le 14 Février 1892, à Sainte-Adresse (S.-Inf.)

**CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE
L'INFLUENCE DE L'INSULINE SUR
LA GLYCOGÉNÈSE ET LA COMBUSTION DES SUCRES**

Président de Thèse : M. BAUDOUIN, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1939

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GUERLIN (Marie)

Née le 14 Février 1892, à Sainte-Adresse (S.-Inf.)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE
L'INFLUENCE DE L'INSULINE SUR
LA GLYCOGÉNÈSE ET LA COMBUSTION DES SUCRES

Président de Thèse : M. BAUDOUIN, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
Clinique médicale.....	LOEPER
	CARNOT.
	CLERC.
	MARCEL LABBÉ.
	LEREBOULET.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants.....	
Clinique des maladies mentales et des ma-	
ladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphi-	
litiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale.....	CUNEO
	GOSSET
	GREGOIRE
	LENCERMANT.
	TERRIEN.
	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
	MOCQUOI.
Clinique gynécologique.....	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	RATHERY.
pédie	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique médicale.....	PIERRE DUVAL.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	M. VILLARET.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	TROISIER.
Clinique propédeutique.....	
Clinique de la Tuberculose.....	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	LAUBRY.
dulte	CLOVIS VINCENT.
Clinique cardiologique	N...
Clinique de neuro-chirurgie	HAZARD.
Assistance Médico-Sociale.....	HOVELACQUE
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.
Professeurs sans chaire.....	



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie chirurgicale.. AMELINE.
 Pathologie médicale BARIETY.
 Pathologie médicale..... BÉNARD HENRI.
 Pathologie médicale..... BERNARD ETIENNE.
 Hydrologie..... BESANÇON JUSTIN.
 Pathologie médicale..... BOULIN.
 Histologie BULLIARD.
 Pathologie médicale..... CATHALA.
 Pathologie médicale..... CHEVALLIER.
 Pathologie médicale COSTE.
 Physique DOGNON.
 Urologie ... FEY.
 Pathologie chirurgicale.. FUNCK.
 Parasitologie GALLIARD.
 Bactériologie GASTINEL.
 Pathologie chirurgicale.. DE GAUDART D'ALLAINES.
 Physiologie GAYET.
 Pathologie médicale..... DE GENNES.
 Histologie GIROUD.
 Pathologie médicale..... HAGUENAU.
 Oto-rhino-laryngologie .. HALPHEN.
 Anatomie pathologique.. HUGUENIN.
 Hygiène JOANNON.
 Obstétrique LACOMME.

MM.

Obstétrique LANTUÉJOUL.
 Pathologie médicale..... LAROCHE Guy.
 Parasitologie LAVIER.
 Pathologie médicale LELONG.
 Pathologie expérimentale LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale.. LEVEUF.
 Pharmacologie Mlle J. LEVY.
 Neurologie et Psychiâtrie LEVY-VALENSI.
 Pathologie chirurgicale .. MÉNÉGAUX.
 Pathologie médicale..... MOLLARET
 Pathologie médicale..... MOREAU.
 Pathologie chirurgicale.. MOULONGUET.
 Pathologie médicale..... MOUQUIN.
 Pathologie chirurgicale.. PETIT LUTHER.
 Médecine légale..... PIÉDELIEVRE.
 Obstétrique PORTES.
 Ophtalmologie RENARD.
 Physiologie RICHET.
 Pathologie chirurgicale.. SÈNEQUE.
 Pathologie médicale..... TURPIN.
 Obstétrique VIGNES.
 Pathologie chirurgicale.. WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale.. ALGLAVE.
 Pharmacologie BUSQUET.
 Physiologie CHAILLEY-BERT
 Obstétrique GUÉNIOT.
 Pathologie chirurgicale .. HEITZ-BOYER.

MM.

Pathologie chirurgicale.. LARDENNOIS.
 Obstétrique LE LORIER.
 Parasitologie NEVEU-LEMAIRE.
 Pathologie chirurgicale .. SCHWARTZ.
 Obstétrique VAUDESCAL.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale	BASSET.	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN.		BROCC.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VALLERY-			
RADOT.			
SEZARY.			
MM.	} Clinique obstétricale..		
ECALLE			
METZGER.			

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT, agrégé.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Stomatologie	RUPPE.
Puériculture	WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A BAUDOUIN

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Membre de l'Académie de Médecine

*Qui a bien voulu m'inspirer
ce travail et me faire l'honneur
de présider cette thèse.*

*Qu'il trouve également ici
toute ma gratitude pour l'ami-
cale bienveillance qu'il m'a té-
moignée au cours de mes
études.*

A LA MÉMOIRE
DE MON VÉNÉRÉ MAÎTRE ET AMI

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHARLES RICHET

Membre de l'Académie de Médecine
Membre de l'Institut

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DANIEL SANTENOISE

de la Faculté de Nancy

*Dont le bienveillant intérêt
me fut précieux dans les re-
cherches qu'il me permit de
poursuivre auprès de lui.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ETIENNE MAY

Médecin de l'Hôpital Tenon

*Dont l'enseignement clinique
me guida si utilement dès le
début de mes études médicales.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. J. WEISSENBACH

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Dont les conseils et l'amitié
n'ont cessé de me soutenir
pendant mes études.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stages

MONSIEUR LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARTMANN

MONSIEUR LE PROFESSEUR RIBIERRE (*in memoriam*)

Externat

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO

MONSIEUR LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*)

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN

MONSIEUR LE DOCTEUR TIXIER

MONSIEUR LE DOCTEUR RIBADEAU-DUMAS

MONSIEUR LE PROFESSEUR ABRAMI

MONSIEUR LE PROFESSEUR ALAJOUANINE

INTRODUCTION

Le sort des glucides dans l'organisme est d'être, soit utilisés immédiatement, soit condensés sous leur forme polymérisée de glycogène. Celui-ci est mis en réserve pour, dédoublé en sucre droit — glucose — être utilisé pour les différents besoins énergétiques.

Depuis la découverte de l'insuline (Banting et Best 1922), de nombreux travaux ont montré son action, et sur la disparition du sucre dans le sang circulant — témoin de sa disparition dans les tissus — et sur le processus par lequel elle le fait disparaître. Les recherches se sont donc portées sur les deux termes les plus connus du métabolisme des glucides : la glycogénèse et la combustion.

Dans ce travail, nous exposerons brièvement les recherches de différents auteurs, tant sur la glycogénèse que sur la combustion, en décrivant, à propos de ce dernier chapitre, les expériences faites au laboratoire du Professeur A. Baudouin par la méthode des injections lentes et continues.

A. — INFLUENCE DE L'INSULINE SUR LA GLYCOGENESE

I. — Chez le diabétique

Animaux dépancrétés.

Il est de notion classique que, chez l'animal dépancrété, le glycogène hépatique et musculaire disparaît presque complètement dans les jours qui suivent la pancréatectomie, à condition que celle-ci soit totale.

Ces faits ont été constatés par de nombreux auteurs : MEHRING et MINKOWSKI (1) dès 1889, puis MINKOWSKI (2) en 1893, HEDON (3) — (4) ; ultérieurement, CRUIKSHANK (5), MAJOR et MANN (6) BODO et NEURWITZ (7), qui tous n'ont pu déceler chez des animaux totalement dépancrétés que des traces de glycogène.

Quelques résultats aberrants chez différents auteurs peuvent être dus, soit à la conservation involontaire de quelques îlots pancréatiques, soit à la date prématurée du prélèvement : il semblerait en effet qu'une période de quatre à cinq jours soit nécessaire pour faire disparaître entièrement toute trace de glycogène.

Animaux dépancrétés recevant des hydrates de carbone seuls.

D'après un certain nombre d'expériences, tout pouvoir glycogénétique n'est cependant pas aboli, comme l'ont montré MINKOWSKI (2), N. PAULESCO (8), MACLEOD (9).

BANTING, BEST, HEPBURN, COLLIP, MACLEOD et NOBLE (10) trouvèrent chez un chien nourri avec de grandes quantités de saccharose 1,3 % de glycogène hépatique.

En 1922, MAJOR et MANN (6) chez des chiens dépancrétés, traités à l'insuline jusqu'à cinq jours avant le prélèvement, donc en excellent état général, trouvèrent, après injection intraveineuse d'une solution de glucose (1 gr. 5 par kg.) sur 15 animaux, une diminution du glycogène hépatique dans cinq cas, une légère augmentation dans un, et une augmentation notable dans neuf, allant, chez l'un, de 0,14 % taux initial, à 1,07 %.

Animaux dépancrétés recevant des hydrates de carbone et de l'insuline.

BANTING, BEST, COLLIP, HEPBURN, MACLEOD et NOBLE (10) montrèrent, dès 1922, dans le travail déjà cité, que le taux du glycogène hépatique, chez le chien dépancrété, pouvait s'élever sous l'action de l'insuline et du sucre, jusqu'à 12 %.

BODO et NEURWITZ (7), dosant le glycogène hépatique immédiatement après pancréatectomie, assistèrent à sa chute rapide. Ni glucose, ni glucose accom-

pagné d'insuline, n'empêchaient cette diminution, bien qu'il y eût atténuation dans ce dernier cas. Puis, sur des chiens dépancréatés depuis 48 heures au moins, ils virent le glycogène hépatique, sous l'influence des mêmes doses de glucose et d'insuline, s'élever de 0,07 % à 1,26 %, et de 0,09 % à 3,34 % en 6 heures. Enfin, sur des chiens traités depuis l'extirpation du pancréas jusqu'à l'expérience (48 heures) par du sucre et de l'insuline, ils virent le glycogène demeurer à la normale, et, par l'ingestion de glucose et l'insuline comme précédemment, s'élever en 6 heures jusqu'à 4,46 %.

BODO, TUI et FARBER (11), corroborent ces expériences.

Animaux dépancréatés recevant de l'insuline seule.

Un certain nombre de travaux montrent que, chez l'animal dépancréaté à jeun, un dépôt notable de glycogène est encore susceptible de se former sous l'influence de l'insuline seule, à partir des glucides pré-existant dans l'économie de l'animal.

HEDON (12) administrant cinq jours après pancréatectomie à un chien ne recevant que de l'eau, 10 unités d'insuline, trouve 0,63 % de glycogène hépatique.

FRANK, NOTHMANN et HARTMANN (13), sur un chien dépancréaté à jeun depuis quatre jours, trouvent après injection de 15 unités d'insuline, 1,42 % de glycogène hépatique.

HEDON et LOUBATIÈRES (14), ont expérimenté sur un chien dépancréaté traité pendant 58 jours par l'insu-

line ; ils ont cessé tout traitement pendant quatre jours, puis, quelques heures avant le prélèvement, injecté en deux fois 60 unités. Le foie de cet animal contenait 1,63 % de glycogène.

LOUBATIÈRES (15), continuant ce travail, a opéré sur des chiens dépancréatés depuis trois semaines, et traités pendant cette période par des injections d'insuline. L'animal était laissé à jeun 24 ou 48 heures avant l'expérience, et recevait ensuite plusieurs injections de doses importantes d'insuline. Pour ne citer que les plus caractéristiques de ces expériences : chez un chien ayant reçu 85 unités, le taux du glycogène hépatique est passé en 8 heures de 0,35 % à 3,01 % — chez un autre, en 9 heures avec 135 unités, de 0,35 % à 2,54 % — chez un troisième, en 12 heures, avec 200 unités, de 0,75 % à 8,98 %.

RATHERY et KOURILSKY (16), seuls trouvent chez le chien dépancréaté à jeun, des résultats variables : tantôt diminution, tantôt augmentation du glycogène hépatique, et pensent que ces variations seraient en rapport avec la teneur antérieure du foie en glycogène.

De cet ensemble de travaux, il résulte que l'insuline a une action glycogénétique nette chez l'animal dépancréaté. Nous devons cependant considérer que le diabète expérimental constitue des conditions très particulières qui rendraient téméraire la généralisation de ces conclusions. Le problème de l'insuline dans la glycogénèse doit donc être étudié également sur le sujet normal, en possession de l'intégrité de son système glyco-régulateur.

II. — Chez le sujet normal

Animal recevant des hydrates de carbone seuls.

Chez l'animal normal à jeûn, on voit le taux du glycogène se relever sous l'influence de l'ingestion de glucides ; certains travaux expérimentaux permettent de préciser cette notion classique.

Il semblerait, d'après KARL F. CORI (17) que le stockage du glycogène dans le foie ne puisse dépasser un certain maximum : au cours de 6 heures d'administration de glucose par tube gastrique à des rats à jeûn depuis 48 heures, il voit, en sacrifiant les animaux au fur et à mesure, le glycogène s'élever pendant 5 heures, jusqu'au taux moyen de 3 gr. 65 par kilog. de poids corporel ; pendant la sixième heure, ce taux n'augmente pas.

De même, CORI et CORI (18), dans la même série de recherches sur des rats à jeûn depuis 48 heures recevant par tube gastrique glucose ou fructose, sacrifiés au bout de 4 heures, retrouvent en glycogène formé une moyenne de 50 % du sucre absorbé.

Animal normal recevant des hydrates de carbone et de l'insuline.

DUDLEY et MARIAN (19) notent une action défavorable de l'insuline sur le stockage du glycogène.

RATHERY, S. GIBERT et Y. LAURENT, (20), sur trois groupes de chiens, les uns bourrés de sucre pendant plusieurs jours, et recevant le dernier jour du gluco-

se intraduodéal et de l'insuline, les autres absorbant quotidiennement du sucre, et recevant de l'insuline le dernier jour, les derniers enfin, recevant une seule fois du sucre, accompagné d'insuline, n'obtinrent, « dans la majorité des cas, qu'un abaissement du glycogène hépatique ».

Dans leur important travail concernant la glycogénèse chez le rat à jeun depuis 48 heures, CORI et CORI (18), constatent que le glycogène formé dans un temps donné (4 heures) n'est en moyenne, sous l'influence de l'insuline, que le 43 % du glucose ingéré, et 30 % du fructose (au lieu de 50 % pour ces deux sucres non accompagnés d'insuline).

Les expériences de VANDEG (21) semblent militer dans le même sens, et montrer en outre que la quantité d'insuline administrée joue un rôle important : il obtient en effet la synthèse du glycogène dans l'hyperglycémie au-dessus de 1 gr. 50; mais, dans la glycémie normale, ou l'hypoglycémie, c'est la glycogénolyse qui prévaut.

Cependant, BEST, DALE, HOET et MARKS (22) travaillant sur une préparation de chat spinal éviscéré, ont montré que des muscles isolés perfusés avec du sang riche en glucose ne forment pas de glycogène. En infusant également de l'insuline, ils ont retrouvé dans les muscles une augmentation en glycogène équivalant à environ 50 % du glucose infusé.

Et LOUBATIERES (15) a vu, sur un chien soumis à une inanition de 8 jours, et recevant alors deux injections successives de 4 unités chacune, en même

temps que quelques grammes de glucose, le glycogène hépatique s'élève de 1,98. % à 2,73 %.

Animal normal recevant de l'insuline seule.

Chez l'animal normal recevant de l'insuline sans être accompagnée d'hydrates de carbone, la plupart des auteurs ont obtenu une chute nette du glycogène.

RATHERY et ses collaborateurs (20) ont opéré sur des chiens à jeun depuis la veille, et ont observé, sauf dans un seul cas, un véritable effondrement du glycogène hépatique.

ABRAMI et ses collaborateurs (23) confirment ces résultats : sur des chiens à jeun depuis 12 heures, de 4 à 20 unités d'insuline provoquent constamment une diminution du glycogène hépatique pouvant aller jusqu'à 50 %.

Chez le chien à jeun depuis au moins une semaine, les résultats obtenus — peu nombreux — sont contradictoires :

RATHERY et KOURILSKY (24), sur des chiens à jeun depuis 6 à 7 jours, et recevant de 40 à 80 unités d'insuline, déclarent que « l'insuline produit chez l'animal inanitié la même baisse brusque et considérable du glycogène hépatique (40 à 70 %) que chez le chien normal ».

Par contre, FRANK, NOTHMANN et HARTMANN (13), ont vu, chez un chien à jeun depuis 121 heures, le taux du glycogène hépatique s'élever, avec 20 unités d'insuline, de 0,04 % à 1,02 %.

Et LOUBATIERES (15) a observé : d'une part, sur un premier groupe de chiens, soumis à un jeûne de 24 à 48 heures, et recevant ensuite de fortes doses d'insuline, une diminution constante du glycogène hépatique (de 5,04 % à 2,42 %, de 1,43 % à 0,18 %, pour ne citer que les chiffres les plus typiques), et, d'autre part, sur un deuxième groupe, soumis à une inanition d'au moins huit jours, et recevant alors de petites doses répétées d'insuline, une élévation constante du glycogène hépatique (de 0,07 % à 0,835 %, de 0,042 %).

DISCUSSION

L'insuline semble bien avoir un rôle dans la glycogénese, puisque :

1° Chez l'animal dépancraté, le glycogène hépatique disparaît presque complètement.

2° Pour la plupart des auteurs, il reparaît dans ce cas par l'administration d'insuline.

3° Chez l'animal normal, maints expérimentateurs l'ont vu augmenter par l'insuline.

Nous devons considérer pour les cas discordants, que les conditions d'expérimentation ne constituent pas des conditions physiologiques (anesthésie et choc opératoire en particulier).

En outre, chez l'animal normal, dont le pancréas sécrète la quantité d'insuline nécessaire à ses besoins, une dose massive, comme l'ont administrée beaucoup d'auteurs, suscite vraisemblablement des phénomènes

antagonistes nerveux et humoraux, tels par exemple qu'une décharge d'adrénaline, dont les effets prennent le pas sur ceux de l'insuline. Il semble, en particulier d'après les expériences de Loubatières, que, « si on lui fournit juste les quantités d'insuline nécessaires pour compenser le déficit dû au jeûne prolongé, » le sujet, diabétique ou non, augmente ses réserves en glycogène.

B) INFLUENCE DE L'INSULINE SUR LA COMBUSTION DES HYDRATES DE CARBONE

On sait que le Quotient Respiratoire $\frac{\text{CO}^2}{\text{O}^2}$, c'est-à-dire le rapport entre O_2 absorbé et CO^2 expiré, exprime la combustion des différents éléments de la ration alimentaire.

Le Q. R. correspondant à la combustion des lipides = 0,707 (ZUNTZ) celui des protides = 0,801; et celui des glucides = 1, et il est admis qu'une augmentation de la proportion des hydrates de carbone brûlés se traduit par une élévation du Q. R.

Si, chez le sujet normal à régime équilibré en glucides, protides et lipides, le Q. R. est voisin de 0,8, dans le diabète, expérimental ou spontané, il est toujours abaissé. MAC LEOD (25) le trouve aux environs de 0,70 et même parfois 0,63 chez le chien dépancréaté, et RATHERY, PLANTEFOL et PLANTEFOL (26) en établissent la moyenne, par 42 examens, à 0,774 pour le diabète simple, et, par 132 examens à 0,76 pour le diabète consomptif.

Nous nous proposons d'étudier l'action de l'insuline sur la combustion des hydrates de carbone, en prenant comme témoin les modifications du Q. R. chez l'homme et chez l'animal.

I. — Chez le diabétique

Diabétiques recevant du glucose seul.

Dans le diabète, qu'il s'agisse de diabète expérimental ou de diabète spontané, la plupart des auteurs reconnaissent que l'ingestion de glucides, si elle élève le Q. R., ne le fait que dans une proportion minime.

WILDER, BOOTHBY et coll. (27) en 1922, constatèrent même chez deux diabétiques une chute du Q. R. consécutive à l'ingestion de glucose.

En 1924, S. U. PAGE (28), ayant donné du glucose à un chien phloridziné, ne vit aucune modification survenir dans son Q. R.

De même, plus récemment (1934) ROE, GUMAN et COWGILL (29) donnant à des chiens dépancréatés de 2 à 5 grammes par kilog. de galactose, n'obtinrent aucune modification du Q. R., comme l'observèrent également BONSIGNORE et CAVAGLIONE (30) sur des chiens phloridzinés à rein bloqué, chez lesquels ils pratiquèrent injection et ingestion de glucose.

Cependant, en 1922, RINGER (31) avec 40 grammes de glucose, produisit dans un diabète expérimental, une faible élévation du Q. R., de 0,71 à 0,75.

HEPBURN et BEST (32), à la même époque, avaient vu 48 heures après pancréatectomie, le Q. R. de leurs chiens s'élever par ingestion de glucose de 0,66 à 0,77, de 0,68 à 0,82.

De même, WIERZUCHOWSKI (33) constate que les chiens phloridzinés peuvent oxyder de minimes quan-

tités de glucose, surtout en l'administrant par petites doses successives (20 grammes à 4 heures d'intervalle). Le Q. R. s'éleva alors de 0,70 à 0,80.

Plus récemment, SHELDON, JOHNSTON et NEWBURG (34) obtinrent chez l'homme diabétique, par ingestion de glucose variant de 50 à 200 grammes, des élévations du Q. R. de 0,732 à 0,753, de 0,774 à 0,806, de 0,763 à 0,878.

Les recherches de RATHERY (26) en 1936, sur des malades de son service, diabétiques simples et diabétiques consomptifs, l'amènent à conclure que l'action du glucose sur le Q. R. des diabétiques est très variable : certains Q. R. s'étant élevés; d'autres étant restés inchangés, d'autres enfin ayant subi une chute nette.

Diabétiques recevant des hydrates de carbone et de l'insuline.

Par contre, si à l'ingestion d'hydrates de carbone on joint l'action de l'insuline, on voit le Q. R. se rapprocher nettement de sa valeur normale.

HEPBURN et BEST, dans le travail cité plus haut (26) voient dans ce cas une élévation du Q. R. de 0,68 à 0,90.

MACCANN, HANNON et DODD (35), chez des diabétiques en traitement, virent d'abord un abaissement du Q. R. suivre l'ingestion de glucose; mais en continuant le traitement insulinique, cet abaissement fit place à une élévation.

WILDER et BOOTHBY (27), dans leur travail, obser-

vent que le Q. R. de leurs malades s'éleva nettement immédiatement après injection d'insuline jointe à l'ingestion de glucides.

. LYMAN et NICHOLLS (36), en 1923, voient, sur des sujets diabétiques, le Q. R. s'élever par l'injection d'insuline, de même HOLTEN (37).

BONSIGNORE et CAVAGLIONE (30) dans le même travail que ci-dessus, constatent chez leurs chiens phloridzinas à rein bloqué que l'insuline à petites doses n'a pas d'action sur le Q. R. mais que 2 à 3 unités par kilog. l'élèvent aux environs de 1.

RATHERY, PLANTEFOL et PLANTEFOL (26), chez des diabétiques en cours de traitement insulinique, constatent qu'une certaine quantité de glucose produit alors une élévation plus marquée du Q. R. que la même quantité administrée avant traitement. Et chez des diabétiques non traités, ils obtiennent avec 50 grammes de glucose et 20 unités d'insuline un certain nombre d'élévations du Q. R. Parfois cependant, ils constatent que le Q. R. reste inchangé, et, dans quelques cas, s'est abaissé. Ils concluent néanmoins que « l'injection d'insuline a pour effet, ou bien d'empêcher l'abaissement du Q. R. qui suit parfois l'ingestion de glucose, ou bien d'élever le Q. R. d'une manière active ».

II. — Chez le sujet normal

Contrairement à ce qui se passe dans le diabète, soit expérimental, où la fonction insulienne est complètement supprimée, soit spontané, où il est difficile

de déterminer ce qui peut subsister fonctionnellement du pancréas, les divers expérimentateurs qui ont étudié chez le sujet normal, homme ou animal, les effets de l'ingestion de glucides sur le Q. R. l'ont toujours vu s'élever, prouvant ainsi l'utilisation des hydrates de carbone.

Sujets normaux recevant des hydrates de carbone seuls.

Chez l'animal :

HOLM (38), en 1923, voit l'ingestion de dextrose élever le Q. R. après une période de 1/4 d'heure à 1/2 heure.

ROE, GILMAIN et COWGILL (29) sur le chien normal à jeun, s'ils ne voient aucune modification du Q. R. suivre l'ingestion de 2 grammes par kilog, de galactose, constatent que 5 grammes par kilog. produisent une légère élévation du Q. R.

CORI et CORI (18) dans leur même travail, observent, toujours sur le rat à jeun depuis 48 heures, une élévation moyenne du Q. R. de 0,711, à 0,738 après ingestion de glucose ou de fructose.

Chez l'homme :

JOSLIN, GRAY et ROOT (39), administrant à des sujets normaux un repas hydrocarboné, observent toujours une élévation du Q. R., qui, dans un cas, passa de 0,81 à 1,02.

RABINOWITCH et Eléanor BAZIN (40) ont de même observé des élévations marquées du Q. R. après ingestion de glucose.

Sujets normaux recevant de l'insuline accompagnée ou non de glucides.

Les nombreux auteurs qui ont étudié l'action de l'insuline sur l'homme et les animaux normaux sont en majorité d'accord pour reconnaître qu'elle produit à peu près constamment une élévation nette du Q. R. plus importante que celle produite par le glucose seul, et tendant alors vers l'unité.

En effet, si, en 1923, DUDLEY, LAIDLAW, TREVAN et BOOCK (41) expérimentant sur la souris, ne voient pas l'insuline augmenter la combustion du glucose,

En 1924 DICKSON, EADIE, MACLEOD et PEMBER (42); expérimentant sur des chiens et sur des lapins, observèrent d'abord une élévation rapide du Q. R. concomittante avec la chute de la glycémie; puis une hyperpnée intense, et des convulsions, causèrent une chute brusque. Ils notent que, si, par ingestion de glucose, on prévient l'hypoglycémie, et ses conséquences, le Q. R. demeure au taux obtenu primitivement, et on observe alors une deuxième élévation, souvent plus marquée que la première.

Dans les années suivantes, WEISS et REISS (43) sur des lapins, TSUBURA (44) puis BOOTHBY et WEISS (45) sur des chiens, GABBE (46) sur des rats, voient le Q. R. augmenter dans de notables proportions par l'injection d'insuline.

Cependant, HEYMANS et MATTON (47), administrant à des lapins, après ingestion de glucose, 60 unités d'insuline, virent leur Q. R. inchangé.

De même BURN et DALE (48) sur le chat éviscéré, ISSEKUTZ (49) sur la tortue.

FORSTER (50) en 1938, sur des chiens, obtint tantôt une élévation, tantôt un abaissement.

HAWLEY et MURLIN (51) sur le lapin, n'observèrent aucune modification du Q. R. lorsque l'insuline était injectée à doses faibles; ils le virent s'élever lorsque la dose était suffisante pour amener l'hypoglycémie.

CORI et CORI (18) toujours chez le rat normal a jeun depuis 48 heures, observent que l'élévation du Q. R. de 0,711 à 0,738, notée lors de l'ingestion de glucose seul, passe à 0,882 lorsqu'au glucose ils joignent l'action de l'insuline.

FURNEY, DWORKIN et CASSIDY (52), ayant observé chez la marmotte les variations du Q. R. qui, supérieur à l'unité lorsqu'elle accumule ses réserves en vue de l'hibernation, s'abaisse aux environs de 0,53 pendant son état de vie ralentie (d'autres auteurs ont fait des observations analogues sur le spermophile), pensèrent à étudier le Q. R. d'un chien refroidi. Ayant, par l'anesthésie à l'amytal et un bain, amené sa température à 25° — sans frisson, dont la cessation, lorsqu'il s'est produit, abaisse le Q. R. (Ch. RICHET 1893) — ils virent le Q. R., tombé alors à 0,32, se relever sous l'influence de 4 unités d'insuline par kg., jusqu'à 0,66, cinq heures après.

Chez l'homme, les résultats sont plus concordants :

Parmi les premiers expérimentateurs, KELLAWAY et HUGHES (53) en 1922, obtinrent, sur trois femmes non diabétiques, soumises à l'insuline, des résultats variables.

LYMAN, NICHOLLS et MACCANN (36), de même que BOOTHBY et WEISS (45), observent constamment une élévation du Q. R. par l'insuline.

Guy LAROCHE et TACQUET (54) en 1924, expérimentèrent sur des sujets non diabétiques, mais cependant pathologiques; ils virent, chez deux hyperthyroïdiens, et chez deux thyro-ovariennes, le Q. R. s'élever nettement sous l'influence de l'insuline.

SHELDON, JOHNSTON et NEWBURG (34) dans le travail déjà cité, comparant chez le sujet normal l'élévation du Q. R. sous l'action de l'insuline et du glucose, et du glucose seul, observent que le Q. R. s'élève davantage lorsqu'ils injectent de l'insuline : de 0,774 à 0,965 — de 0,763 à 0,887.

K. L. E. LAMMERS (55) en 1936 obtient des élévations importantes du Q. R. par l'injection d'insuline suivant l'ingestion de glucose, et observe que, si la durabilité de cette élévation est en raison directe de la dose d'insuline injectée, son importance n'a cependant aucune relation avec cette dose.

GOLDBLATT et ELLIS (56) injectant à un sujet normal à jeun depuis 16 heures 10 unités d'insuline, puis la même dose accompagnée d'ingestion de glucose, trouvent, dans ce dernier cas, une élévation plus marquée du Q. R.

Par contre, RABINOWITCH et E. BAZIN (40) trouvent, lors de l'ingestion de glucose seul une élévation plus marquée (0,12) que celle qu'ils obtiennent (0,06) en y joignant l'action de l'insuline.

REITER (57), injectant par voie intraveineuse $1/10^{\circ}$

d'unité par kilog., et suivant le Q. R. de 1/2 heure en 1/2 heure, le voit plus souvent s'élever — de 0,71 à 0,97 en 1/2 heure — de 0,65 à 0,80 en 2 heures, — mais parfois aussi, il ne subit aucune modification.

De même, Marcel LABBE (58), sur des malades de son service, non diabétiques, vit 10 fois sur 18 l'injection de 10 unités d'insuline élever le Q. R. de façon notable.

*
**

Il est à noter que, de même que dans l'étude de la glycogénèse, ces observations ont été faites dans des cas et dans des conditions expérimentales très variés; en particulier quant à la voie d'introduction, aux espèces animales choisies, aux expérimentations conduites avec ou sans anesthésie, aux doses employées, tant d'hydrates de carbone que d'insuline. Certains de ces facteurs, anesthésie, crises convulsives, entre autres, modifient notablement à eux seuls les échanges respiratoires.

Ces conditions variées semblent devoir être pour une part responsables des résultats divergents obtenus par les auteurs; et les conditions du sujet paraissent jouer un rôle important, de même que la dose d'insuline injectée en proportion des hydrates de carbone que l'organisme se trouve avoir à maîtriser.

Dans un travail fait récemment dans le laboratoire de notre Maître, le Professeur BAUDOUIN, cette même question a été reprise : Les expériences ont été prati-

quées chez des sujets soigneusement choisis indemnes de tout trouble de la glyco-régulation, et en se rapprochant le plus possible des conditions physiologiques.

En effet, chez le sujet normal, si on injecte une dose notable d'insuline, la baisse importante de glycémie qui en résulte amène des troubles pathologiques : malaises, sueurs, tremblements, etc. D'autre part, une dose trop faible n'a pas d'action nette sur le Q. R., probablement parce que la quantité de sucre métabolisée est trop minime. Il faut donc procéder à des injections d'insuline lentes et continues, combinées à l'injection de glucose dans des proportions telles que le sucre soit entièrement utilisé.

Technique.

Dans une première séance, le sujet, à jeun depuis la veille, au soir, et au repos complet, recevait une injection de glucose seul, injection lente et continue, à un taux tel qu'il ne se produisit pas de glycosurie, et pendant laquelle le Q. R. était mesuré.

Dans une deuxième séance, dans les mêmes conditions était injectée, toujours lentement et continuellement, une solution d'un mélange glucose-insuline, calculé pour que ce supplément de glucose introduit dans l'organisme soit intégralement métabolisé, soit de 1 à 3 grammes de glucose pour une unité d'insuline par kilog. et par heure. La durée de l'injection variait entre 2 et 4 heures.

Le Tableau I résume les résultats de la première série d'expériences :

TABLEAU I.

Injection de glucose seul

NOM	Q. R. avant injection	Q. R. pendant injection	Modifications du Q. R.	Dose injectée par kg à l'heure	Durée de l'injection
Mr C.	0.82	0.88	+ 0.06	0.4 gr.	2 h. 30
Mlle L.	0.77	0.76	— 0.01	0.4 —	3 h.
Mr H.	0.71	0.80	+ 0.09	0.7 —	3 h. 10
Mr F.	0.81	0.87	+ 0.06	0.43 —	2 h. 30
Mme F.	0.81	0.86	+ 0.05	0.36 —	3 h. 10

On voit que le Q. R. s'est élevé, dans quatre cas sur cinq, d'une façon nette, mais peu importante.

Le Tableau II donne les résultats de la deuxième série d'expérience sur les mêmes sujets.

TABLEAU II

Injection simultanée de glucose et d'insuline.

NOM	Q. R. avant injection	Q. R. pendant injection	Modifications du Q. R.	Dose injectée insuline — glucose par kg. heure		Durée de l'injection
Mr C.	0.78	0.96	+ 0.18	0.1	0.35	2 h. 30
Mlle L.	0.69	0.95	+ 0.26	0.13	0.4	2 h. 30
Mr H.	0.69	0.95	+ 0.26	0.4	0.6	2 h. 30
Mr F.	0.77	0.92	+ 0.15	0.1	0.6	2 h. 30
Mme F.	0.67	0.83	+ 0.16	0.08	0.34	2 h. 00

Le Q. R. s'est alors élevé d'une façon beaucoup plus nette, arrivant, dans quatre cas sur cinq, au voisinage de l'unité, (0,92 à 0,96).

Le cinquième sujet avait un Q. R. très bas; néanmoins, chez lui également, l'élévation du Q. R. obtenue par injection combinée de glucose et d'insuline, est supérieure à celle obtenue par l'injection du glucose seul.

Ces résultats montrent bien que l'insuline, administrée dans des conditions aussi proches que possible des conditions physiologiques, amène de façon constante une élévation notable du Q. R., au cours même de l'injection, et favorise donc chez le sujet normal l'utilisation des glucides.

CONCLUSIONS

De l'étude de ces diverses expérimentations sur la glycogénèse et sur la combustion des glucides, il ressort que :

1° L'insuline a une action nettement favorisante sur la glycogénèse chez l'animal dépancréaté; les résultats sont moins constants chez l'animal normal : il semble que là, la quantité d'insuline administrée joue un grand rôle, et, dans les expériences conduites avec de petites doses répétées et proportionnées à la quantité d'hydrates de carbone à maîtriser, le glycogène augmente indiscutablement par l'administration d'insuline.

2° L'insuline favorise la combustion des glucides chez le diabétique : son action semble être également sous la dépendance d'une dose appropriée. De même, chez le sujet normal, elle élève nettement et indiscutablement le Q. R., surtout quand on opère dans des conditions se rapprochant le plus possible des conditions physiologiques.

Le rôle de l'insuline dans la glyco-régulation semble donc bien être à la fois un rôle de mise en réserve et de combustion.

Vu :

Le Doyen de la Faculté,
TIFFENEAU.

Vu :

Le Président de la Thèse,
BAUDOUIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) MEHRING et MINKOWSKI. — Diabetes Mellitus nach Pankreas-exstirpation. *Arch. für Exp. Path. und Pharmakol*, 1889, XXVI.
- (2) O. MINKOWSKI. — Untersuchungen über Diabetes Mellitus nach exstirpation des Pankreas. *Arch. für Exp. Path. und Pharmakol*, 1893, XXXI, 4/5 S. 85.
- (3) HEDON. — Sur la pathologie du Diabète consécutif à l'extirpation du pancréas. *Arch. de Physiologie*, 1892, 245.
- (4) HEDON. — Travaux du Laboratoire de Physiologie de la Faculté de Montpellier, de 1889 à 1896.
- (5) E. W. CRUIKSHANK. — On the production and utilization of glycogen in normal and diabetic animals. *Journ of Physiol.*, 1913, XLVII, I.
- (6) S. G. MAJOR et F. G. MANN. — The formation of glycogen following pancreatectomy. *Am. J. of Physiol.*, 1932, vol. 102, 409.
- (7) R. C. BODO et I. NEURWITZ. — Relation of Insulin to Liver Glycogen. *Am. J. of Physiol.*, 1933, vol. 103, 18.

- (8) N. PAULESCO. — Le glycogène dans le diabète par l'extirpation du pancréas. *C. R. Soc. Biol.*, 1920, LXXXIII, 562.
- (9) J. J. R. MACLEOD. — Carbohydrate Metabolism and Insulin.-Monographie. Londres, 1926.
- (10) F. G. BANTING, G. H. BEST, J. B. COLLIP, J. HEPBURN, J. J. R. MACLEOD et E. C. NOBLE. — Preliminary studies of the physiological effects of insulin. *Trans. Roy. Soc. of Canada*, 1922, 16. V. 18.
- (11) R. C. BODO, F. C. TUI et L. FARBER. — Liver glycogen storage in diabetic animals. *Am.* J. of Physiol.*, 1933, Vol. 103, 18.
- (12) HEDON. — Action de l'insuline sur le dépôt du glycogène dans le foie chez le chien totalement dépaneréaté en état d'inanition. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, XCIII, 596.
- (13) E. FRANK, M. NOTHMANN et E. HARTMANN. — Chemische und mikroskopische Untersuchungen über das verhalten des Glycogen in der Leber unter der einwirkung des insulins. *Arch. für exp. Path. und Pharmacol.*, 1928, 127, 35.
- (14) L. HEDON et A. LOUBATIERES. — Du glycogène peut-il s'accumuler dans le foie d'un chien totalement dépaneréaté sous l'influence d'une insuline dépourvue d'action vagotonisante ? *C. R. Soc. Biol.*, 1935, CXIX, 358.
- (15) A. L. LOUBATIERES. — Insuline et fonction glycogénétique du foie. Contribution à l'étude du mécanisme d'action de la sécrétion interne du pancréas. Thèse de Montpellier, 1938.

- (16) RATHERY et KOURILSKY. — Insuline et Glycogène. Etude chez le chien normal. *Ann. Physiol. et Physicochim. Biol.*, 1930, VI, I, 32.
- (17) K. F. CORI. — The fate of sugar in animal body. *Journ. of Biol. Chem.*, 70, 1926, 557.
- (18) K. F. CORI et F. T. CORI. — The fate of sugar in animal body. *Journ. of Biol. Chem.*, 70, 1926, 557.
- (19) DUDLEY et MARIAN. — *Biol. Jnal.*, 1923, 17, 435.
- (20) F. RATHERY, F. GIBERT et Y. LAURENT. — Insuline et Glycogénèse. *Ann. Physiol. et Physico-chim. Biol.*, 1932, VIII, 3, 492.
- (21) V. VENDEG. — Das schiksal des verschwundenen zuckers beder insulinwirkung. *Pflugers Arch. für die gesmte Physiol.*, 1936, 237, 683.
- (22) BEST, DALE, HOET et MARKS. — The fate of sugar disappearing under the action of insulin. *Proc. of Roy. Soc., London*, 1926, 100, 32.
- (23) ABRAMI, BERTRAND-FONTAINE, WALLICH, D. HESSE et CLOSON-LAURENT. — Action comparée de l'insuline sur le glycogène et sur les lipides du foie. *C. R. Soc. Biol.*, 1934, CXVI, 512.
- (24) F. RATHERY et KOURILSKY. — Insuline et glycogène. Etude chez le chien dépancréaté, inanitié ou phloridziné. Conclusions générales touchant le rôle du glycogène. *Ann. Physiol. et Physico-chim. Biol.*, 1930, VI, I, 73.
- (25) J. J. R. MACLEOD. — Insulin; its use in the treatment of diabetes. *Medicin Monographs*, VI, Baltimore, 1925.

- (26) F. RATHERY, A. PLANTEFOL et L. PLANTEFOL. — Recherches sur les échanges respiratoires et métabolisme basal dans le diabète. *Ann. de Physiol.*, IX, I, 1933, 139.
- (27) WILDER, BOOTHBY, BARBORKA, KITCHEN et ADAMS. — Clinical observations on insulin. *Journ. Metabol. Research.*, 1922, II, 701.
- (28) S. U. PAGE. — The effect of insulin on phloridzin diabetes in dogs. *Trans. Roy. Soc. Canada.*, 1924, sec. V, XVIII, 135.
- (29) J. H. ROE, A. GILLMANN et G. R. COWGILL. — A study of the oxidation that occurs in dogs after the ingestion of galactose. *Am. Journ. of Physiol.*, 110, 1935, 531.
- (30) BONSIGNORE et CAVAGLIONE. — Azz. dell' insulina sul quoziente respiratorio di animali floridzinati e a reni bloccati, *Bioch. Ter. Sper.*, XXIII, 3, 1936, 106.
- (31) M. RINGER. — The influence of insulin on phloridzin diabetes. *Journ. Biol. Chem.*, 1923, LVIII, 483.
- (32) J. HEPBURN et C. H. BEST. — The effect produced on the Respiratory Quotient by injection of insulin. *Trans. Roy. Soc. Canada*, Sec. V. 1922, XVI, 35.
- (33) WIERZUCHOWSKI. — Respiratory Metabolism in phloridzin diabetes after glucose ingestion. *Journ. Biol. Chem.*, 1926, 68, 385.
- (34) J. M. SHELDON, M. W. JOHNSTON, L. H. NEWBURG. — A quantitative study of the oxidation of glucose in normal and diabetic men. *Journ. Of Clin. Invest.*, XVI, 1937, 833.

- (38) Mc CANN, HANNON et DODD. — Studies of diabetes mellitus; the use of the pancreatic extract, insulin, in the treatment of diabetes mellitus. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 1923, XXXIV, 205.
- (36) R. S. LYMAN, E. NICHOLLS et W. S. Mc CANN. — The respiratory exchange and blood sugar curves in normal and diabetic subjects after epinephrine and insuline. *Journ. Pharm. Exp. Thér.*, 1923, 21, 343.
- (37) HOLTEN. — Additional investigations into the effect of insulin on the respiratory metabolism. *Acta Med. Scand.*, 71, 1929, 285.
- (38) K. HOLM. — « Über di verbrennung reiner kohlehydrate im organismen. *Zeit. für d. ges. exp. Med.* 1923, 37, 43.
- (39) JOSLIN, GRAY et ROOT. — The effect of insulin on the metabolism of diabetes. *Journ. Metab. Research.*, 1922, II, 753.
- (40) M. RABINOWITCH et E. BAZIN. — Blood sugar and R. Q. curves of normal individuals, following simultaneously administered glucose and insulin. *Journ. Biol. Chem.*, 80, 1928, 723.
- (41) H. W. DUDLEY, P. P. LAIDLAW, J. W. TREVAN et E. M. BOOCK. — *Journ. of Physiol.*, 1923, XIVII, 57.
- (42) B. R. DICKSON, G. S. EADIE, J. J. R. MACLEOD et F. R. PEMBER. — The effect of insulin on the respiratory exchange of normal animals. *Quart. Journ. Exp. Physiol.*, 1924, 14, 123, et Respiratory experiments with insulin. *Am. Journ. of Physiol.*, 68, 1924, 145.

- (43) WEISS et REISS. — Das vorhalten des standardumsatzes nach insulindarreichung. *Zeit. für d. ges. Exp. Med.*, 38, 1923, 496.
- (44) TSUBURA Shiro. — Studien über den kohlenhydratumsatz unter der einwirkung des insulins nach respirationanalysen. *Biochem. Zeit.*, 149, 1924, 40.
- (45) BOOTHBY, WALTER et WEISS. — The effect of insulin on the respiratory metabolism. *Journ. of Biol. Chem.*, 63, 1925.
- (46) E. GABBE. — Über die wirkung des insulins auf den respiratorischen gaswechsel. *Klin. Wschr.*, 1924, I, 15, 612.
- (47) HEYMANS et MATTON. — Influence de l'insuline sur les échanges respiratoires du lapin hyperglycémique. *C. R. Soc. Biol.*, XC, I, 1924, 1288.
- (48) BURNE et DALE. — On the location and nature of the action of insulin. *Journ. of Biol. Chem.*, 59, 1924, 164.
- (49) ISSEKUTZ et VEGH. — Beiträge zur wirkung des insulins. *Bioch. Zeit.*, 192, 1928, 383.
- (50) FORSTNER. — Über die wirkung des insulins auf die kohlenhydratverbrennung im hungestier. *Bioch. Zeit.*, 194, 1928, 422.
- (51) E. HAWLEY et MURLIN. — The respiratory quotient of normal rabbits after the administration of insulin. *Journ. of Biol. Chem.*, 59, 1924, 32.
- (52) W. H. FINNEY, S. DWORKIN et G. J. CASSIDY. — The effects of lowered temperature and of insulin on the respiratory quotient of dogs. *Am. Journ. of Physiol.*, 80, 1927, 301.

- (53) KELLAWAY et HUGHES. — Observations on the influence of insulin on normal metabolism in man. *Brit. Med. Journ.*, 1923, 710.
- (54) Guy LAROCHE et TACQUET. — Influence de l'insuline sur le quotient et les échanges respiratoires de sujets non diabétiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, 90, 1386.
- (55) K. L. E. LAMMERS. — Le Quotient Respiratoire après injection combinée de glucose et d'insuline. *C. R. Soc. Belge de Biol.*, 95, 1926, 251.
- (56) M. W. GOLDBLATT et R. W. B. ELLIS. — The effect of insulin on growth, nitrogen excretion, and respiratory metabolism. *Biochem. Journ.*, 25, 1931, 221.
- (57) G. REITER. — *Zeit. Klin. Med.*, 125, 1933, 605.
- (58) Marcel LABBE et M. RUBINSTEIN. — Action de l'insuline sur les échanges respiratoires. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, CXII, II, 1038.

